·论著·

紫癜性肾炎患儿纤维蛋白原与国际小儿肾脏病研究组病理分级及肾单位微观病变的关系研究

高敏[1，2]，丁樱[1，2*]，吴瑞红[3]，代彦林[2]，徐炎[1]，韩姗姗[1]，黄岩杰[1]，杨晓青[1]

1.450000 河南省郑州市，河南中医药大学儿科医学院
2.450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院儿科医院
3.450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院信息科
[*]通信作者：丁樱，主任医师/教授/博士生导师；E-mail：dingying3236@sina.com

【摘要】 **背景** 临床中紫癜性肾炎（HSPN）患儿多存在纤维蛋白原（FIB）升高现象，但 FIB 与肾脏病变相关性的研究较少。**目的** 探讨 HSPN 患儿 FIB 与国际小儿肾脏病研究组（ISKDC）病理分级及肾单位部分微观病理变化的相关性，明确 FIB 能否评估 HSPN 患儿肾损伤轻重。**方法** 收集 2017 年 12 月—2022 年 12 月在河南中医药大学第一附属医院儿科肾病病区住院同时行肾活检的紫癜性肾炎患儿 922 例，汇总其做肾活检期间的临床信息、FIB 及肾脏病理信息，并依据 FIB 水平将患儿分为 A 组（偏低）<2.38 g/L、B 级（标准）2.38~4.98 g/L、C 级（偏高）>4.98 g/L。采用 Spearman 秩相关分析探究 FIB 与 ISKDC 病理分级、肾小球系膜增生比例、新月体比例的相关性；再通过受试者工作特征（ROC）曲线分析 FIB 对肾单位微观病理变化的预测情况。**结果** 922 例已做肾活检的 HSPN 患儿中，FIB 为（3.48±1.01）g/L。A 组 113 例，FIB 偏低率 12.26%；B 组 734 例，FIB 标准率占 79.61%；C 组 75 例，FIB 偏高率占 8.13%。ISKDC 病理分级中Ⅱa 型 173 例（18.76%）、Ⅱb 型 29 例（3.15%）、Ⅲa 型 466 例（50.54%）、Ⅲb 型 232 例（25.16%）、Ⅳ型及以上 22 例（2.39%）（其中Ⅳa 型 2 例，Ⅳb 型 18 例，Ⅴ型 2 例）。Spearman 秩相关分析结果显示，HSPN 患儿 FIB 及 FIB 分组与肾脏病理 ISKDC 分级（r_s=0.146，P<0.001；r_s=0.129，P<0.001）呈正相关性。922 例 HSPN 患儿中有 911 例（98.9%）存在系膜细胞增生，655 例（71.04%）存在新月体增生。Spearman 秩相关分析结果显示，FIB、FIB 分组均与系膜细胞增生率呈弱正相关性（r_s=0.092，P=0.005；r_s=0.096，P=0.003），与新月体增生率呈正相关性（r_s=0.132，P<0.001；r_s=0.83，P=0.012）。922 例 HSPN 患儿中肾小球急性病变 763 例（82.75%）、急慢性病变 97 例（10.52%）、慢性病变 62 例（6.73%）。HSPN 患儿 FIB 与肾小球病变的急慢性情况呈正相关（r_s=0.145，P<0.001）。同时，HSPN 患儿部分肾活检指标病变（新月体形成、系膜增生分叶、肾小球硬化、球囊粘连、小管炎或再生、小管细胞颗粒变性、小管间质水肿、小管炎性细胞浸润、小管萎缩、小管间质纤维化、小管腔红细胞管型、肾间质血管）与 FIB 比较，差异有统计学意义（P<0.05）。ROC 曲线显示，FIB 对肾小球硬化的灵敏度最高（灵敏度=0.900，特异度=0.303），FIB 最佳截断值为 2.835 mg/L；FIB 对小管间质纤维化正向预测的 ROC 曲线下面积（AUC）=0.623，对小管细胞颗粒变性反向预测的 AUC=0.641。**结论** FIB 可作为一项反映 HSPN 患儿肾脏病理变化轻重的实验室检查指标，能反映肾脏病理分级的轻重，与肾小球硬化、球囊粘连等肾单位微观指标关系密切，可协助临床诊断和治疗。

【关键词】 肾炎；紫癜性肾炎；病理分级；凝血指标；纤维蛋白原

【中图分类号】 R 692.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0734

The Relationship between Fibrinogen and International Pediatric Nephrology Study Group Pathologic Grading and Microscopic Lesions of Renal Units with Henoch Schonlein Purpura Nephritis in Children

GAO Min[1，2]，DING Ying[1，2]，WU Ruihong[3]，DAI Yanlin[2]，XU Yan[1]，HAN Shanshan[1]，HUANG Yanjie[1]，YANG Xiaoqing[1]*

1. School of Pediatrics of Henan University of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 450000，China

基金项目：国医大师工作室建设项目（国中医药人教发〔2022〕245 号）；河南省特色骨干学科中医学第二批学科建设项目（STG-ZYX05-202140）；河南省中医学“双一流”创建科学研究专项（HSRP-DFCTCM-2023-8-10）

引用本文：高敏，丁樱，吴瑞红，等．紫癜性肾炎患儿纤维蛋白原与国际小儿肾脏病研究组病理分级及肾单位微观病变的关系研究［J］．中国全科医学，2024．［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0734．［www.chinagp.net］

GAO M，DING Y，WU R H，et al. The relationship between fibrinogen and International Pediatric Nephrology Study Group pathologic grading and microscopic lesions of renal units with Henoch Schonlein purpura nephritis in children［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

© Chinese General Practice Publishing House Co.，Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.



2.Henan Province Pediatric Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3.Information Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

*Corresponding author: DING Ying, Chief physician/Professor/Doctoral supervisor; E-mail: dingying3236@sina.com

【Abstract】 **Background** Fibrinogen (FIB) is often elevated in children with Henoch Schonlein purpuric nephritis (HSPN), but the correlation between FIB and renal lesions has been less studied. **Objective** To explore the correlation between FIB in children with HSPN and the International Study Group on Pediatric Kidney Disease (ISKDC) pathology grading and micropathological changes in parts of renal units, and to clarify whether FIB can assess the severity of renal injury in children with HSPN. **Methods** In total, 922 children with HSPN who were hospitalized in the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine in the pediatric nephrology ward and underwent kidney biopsy at the same time from December 2017 to December 2022 were collected, and the clinical information, FIB and renal pathological information during renal biopsy were summarized, and based on the FIB level, the children were categorized into group A (low) <2.38 g/L, group B (standard) 2.38-4.98 g/L, and group C (high) >4.98 g/L. The correlation between FIB and ISKDC pathological grades, glomerular mesangial hyperplasia ratio, and the crescent ratio was investigated by Spearman rank correlation analysis, and the prediction of FIB on the micropathological changes of renal units was analyzed by the subject's work characteristic (ROC) curve. **Results** Among 922 children with HSPN who had undergone renal biopsy, the FIB was (3.48 ± 1.01) g/L. 113 cases in group A had a low FIB rate of 12.26%; 734 cases in group B had a standardized FIB rate of 79.61%; and 75 cases in group C had a high FIB rate of 8.13%. The ISKDC pathology classification was type Ⅱ a in 173 cases (18.76%), type Ⅱ b in 29 cases (3.15%), 466 cases (50.54%) of type Ⅲ a, 232 cases (25.16%) of type Ⅲ b, and 22 cases (2.39%) of type Ⅳ and above (including 2 cases of type Ⅳ a, 18 cases of type Ⅳ b, and 2 cases of type Ⅴ). The results of the Spearman's rank correlation analysis showed that the FIB and the grouping of the FIB of the children with HSPN were positively related to the renal pathology ISKDC grading (r_s=0.146, P<0.001; r_s=0.129, P<0.001). 911 (98.9%) of 922 children with HSPN were mesangial proliferative, and 655 (71.04%) had crescentic hyperplasia. Spearman rank correlation analysis showed a weak positive correlation between FIB and FIB subgroups and the rate of mesangial hyperplasia (r_s=0.092, P=0.005; r_s=0.096, P=0.003), and a positive correlation with the rate of crescentic bodies (r_s=0.132, P<0.001; r_s=0.83, P=0.012). 922 children with HSPN had glomerular acute lesions in 763 cases (82.75%), acute chronic lesions in 97 cases (10.52%), and chronic lesions in 62 cases (6.73%). In addition, FIB gradually increased with the nature of the glomerular lesions from acute to chronic (r_s=0.145, P<0.001). At the same time, with renal biopsy, several index lesions (crescent body, mesangial hyperplasia, glomerular sclerosis, balloon adhesion, tubulinflammation or regeneration, tubular cell particle degeneration, tubular interstitial edema, tubular inflammatory cell infiltration, tubular atrophy, tubulointerstitial fibrosis, tubular lumen, and renal interstitial vascular abnormalities) in the comparison of the children's FIB were significantly correlated (P<0.05).The ROC curves showed that the FIB had the highest sensitivity for glomerulosclerosis (sensitivity=0.900, specificity=0.303), and the optimal cutoff value for FIB was 2.835 mg/L; the area under the ROC curve (AUC) of FIB for the positive prediction of tubulointerstitial fibrosis=0.623, and that of FIB for the reverse prediction of tubulointerstitial cellular granulomatous degeneratio$n$=0.641. **Conclusion** FIB can be used as a laboratory index reflecting the severity of renal pathological changes in patients with HSPN, can indicate the severity of renal pathological grading, is closely related to irreversible lesions according to renal microscopic indicators such as glomerular sclerosis and balloon adhesion, and can be used to assist in clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Nephritis; Henoch schonlein purpura nephritis; Pathological grade; Coagulation index; Fibrinogen

紫癜性肾炎（henoch schonlein purpura nephritis, HSPN）是儿童时期较常见的继发性肾小球疾病之一，以血尿、蛋白尿等肾脏损伤为主要特征。研究显示，HSPN 中有 1%~7% 的患儿出现肾功能不全甚至发展为终末期肾衰竭（end stage renal disease，ESRD）[1]，严重危害儿童身心健康[2]，同时 HSPN 也是成年人慢性肾脏病（CKD）和 ESRD 的高危人群[3]，对患儿家庭及社会均会造成极大的精神和经济负担。肾活检是诊断及确定 HSPN 患儿病理分级、判断预后的重要手段[4]。但肾脏穿刺费用高、存在出血风险，尤其是部分小儿肾脏体积小、合作性较差，临床难以全部推广。故寻找诊断效能高，能较好的辅助肾脏病理诊断价值的实验室检查指标一直是临床研究的热点。血流变或是导致 HSPN 患儿发病的机制之一[5]，国内早期研究显示纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）等凝血指标可反映肾脏损伤严重程度[6]，也有研究报道过敏性紫癜患儿急性期时全身

血液高凝状态与肾脏的损伤有显著相关性[7]。笔者在临床观察中发现凝血指标或与HSPN患儿病理变化中存在相关性。FIB是血栓形成前的重要物质，其水平升高提示凝血功能亢进，故本研究以FIB为切入点，分析其与肾脏病理指标的相关性，以进一步明确血液高凝状态对肾脏病理及肾小球损伤的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

收集2017年12月—2022年12月于河南中医药大学第一附属医院儿科肾病病区完善肾穿刺活检的HSPN患儿922例(共溯源肾脏病理患者1 056例,排除134例),其中男533例，女389例；年龄为（10.5±3.3）岁。收集整理HSPN患儿的基本信息、肾活检病理资料及中西医诊断分型,以及住院做肾活检期间的凝血六项指标(取其中的纤维蛋白原指标FIB），采用国际小儿肾脏病研究组（ISKDC）病理分级对病理标本进行评估，并进行记录。

1.1.1　纳入标准：（1）年龄3~18岁；（2）符合HSPN中西医诊断标准；（3）实验室指标完善；（4）完善肾穿刺活检，并保留完整的病理资料。

1.1.2　排除标准：（1）临床及病理资料不全。（2）肾活检标本中肾小球数目≤5个。（3）近期使用过糖皮质激素、影响凝血功能的药物或阿司匹林等抗血小板药物、有凝血障碍史。（4）原发性免疫球蛋白A（IgA）肾病、血小板减少性紫癜及系统性红斑狼疮等全身性疾病；乙型病毒性肝炎、丙型肝炎病毒、梅毒、人类免疫缺陷病毒等所致的肾损伤害；抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）相关性小血管炎等其他继发性肾脏疾病。

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准：参照《现代小儿肾脏病学》、2016年《紫癜性肾炎诊治循证指南》相关诊断标准,（1）过敏性紫癜病程中或紫癜消退后6个月内出现血尿和/或蛋白尿。（2）肾脏病理诊断符合HSPN。（3）临床可除外红斑狼疮、血管炎等疾病所致肾脏损害。

1.2.2　病理诊断标准[8]：ISKDC分级依据肾小球中新月体病变范围分为Ⅰ~Ⅵ级。Ⅰ级，肾小球轻微异常。Ⅱ级，单纯系膜增生。Ⅲ级，伴有<50%肾小球新月体形成和/或节段性病变，其系膜增生可为局灶节段、弥漫性。Ⅳ级，病变同Ⅲ级，50%~75%的肾小球伴有上述病变，分为局灶节段、弥漫性。Ⅴ级，病变同Ⅲ级，>75%的肾小球伴有上述病变，分为局灶节段、弥漫性。Ⅵ级，膜增生性肾小球肾炎。其中局灶节段性指局部的增生，累及<50%的肾小球；弥漫性指病变范围超过肾小球的50%。所有病理标本由河南中医药大学第一附属医院儿科肾病病区肾穿刺后由儿科实验室（国家三级实验室）具有肾脏病理标本阅片经验的病理科医生在无临床信息的情况下重新评估。

患儿家属均签署知情同意书，本研究方案遵从赫尔辛基宣言，经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审定（批件编号：2023HL-283-01）通过，符合伦理审查标准。

1.3　方法

1.3.1　凝血指标检测：于晨起空腹状态下抽取HSPN住院患儿静脉血2 mL置于枸橼酸钠抗凝管中，以3 000 r/min离心15 min后采用STA-REvolution全自动凝血分析仪及配套试剂进行血浆FIB水平检测。河南中医药大学第一附属医院实验室FIB的参考范围为2.38~4.98 g/L，并据此将患儿分为A组（偏低）<2.38 g/L、B级（标准）2.38~4.98 g/L、C级（偏高）>4.98 g/L。

1.3.2　肾脏病理检测：取HSPN住院患儿住院期间的肾活检标本。符合肾脏活检要求，对应肾穿刺活检标本采用苏木精-伊红染色、过碘酸雪夫染色、过碘酸六胺银染色和MASSON染色等方法进行染色；用光镜观察肾小球的数目并监测肾小球中系膜细胞增生量、新月体生成量，有无肾小球硬化、足细胞肥大、内皮细胞增生、内皮细胞血栓形成以及基底膜增厚、球囊增厚、球囊分层、球囊断裂、球囊外纤维化等。

每个HSPN患儿肾活检后均有一个系膜细胞增生率，系膜细胞增生率=系膜细胞增生小球个数/所有肾活检小球个数×100%；新月体增生率=（细胞性+细胞纤维性+纤维细胞性+纤维性）×新月体小球/总肾活检小球×100%。

1.4　统计学方法

采用SPSS 26.0和Graphpad Prism 8.0统计软件进行数据分析处理。连续变量先进行正态性检验，符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用t检验；非正态分布的计量资料采用M（P_{25}，P_{75}）表示，两组样本量采用Mann-Whitney检验分析；3组及以上组间比较采用Kruskal-Wallis检验；计数资料以相对数表示，相关性分析采用Spearman秩相关分析，采用受试者工作特征曲线（ROC曲线）评估FIB对HSPN患儿肾小球病变的最佳诊断界值，并计算灵敏度、特异度、准确性。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　FIB与HSPN患儿年龄、性别的关系

922例已做肾活检的HSPN患儿中，不同性别患儿FIB比较,差异无统计学意义;不同年龄段患儿FIB比较，差异有统计学意义（P<0.001），其中，3~8岁患儿FIB低于9~14岁、14~18岁，差异有统计学意义（P<0.001，P=0.009），见表1。Spearman秩相关分析结果显

示，HSPN 患儿 FIB 与年龄分布呈正相关（r_s=0.151，P<0.001）。

2.2 FIB 与 HSPN 患儿肾脏病理 ISKDC 分级的相关性分析

2.2.1 FIB 与 ISKDC 分级、系膜细胞增生率、新月体增生率的相关性：HSPN 患儿 FIB 为（3.48 ± 1.01）g/L。A 组 113 例，FIB 偏低率占 12.26%；B 组 734 例，FIB 标准率占 79.61%；C 组 75 例，FIB 偏高率占 8.13%。

ISKDC 病理分级中Ⅱ a 型 173 例（18.76%）、Ⅱ b 型 29 例（3.15%）、Ⅲ a 型 466 例（50.54%）、Ⅲ b 型 232 例（25.16%）、Ⅳ型及以上 22 例（2.39%）（其中Ⅳ a 型 2 例，Ⅳ b 型 18 例，Ⅴ型 2 例）。

不同 FIB 分组患儿 ISKDC 病理分级比较，差异有统计学意义（P<0.001），见表 2。Spearman 秩相关分析结果显示，HSPN 患儿 FIB 及 FIB 分组与肾脏病理 ISKDC 分级呈正相关性（r_s=0.146，P<0.001；r_s=0.129，P<0.001）。

表 1 不同性别、不同年龄段患儿 FIB 比较［M（P_{25}，P_{75}），g/L］

Table 1 Comparison of FIB values in children of different sexes and ages

组别	例数	FIB	Z（H）值	P 值
性别			–4.650	0.642
男性	533	3.33（2.71，4.15）		
女性	389	3.38（2.78，4.16）		
年龄			18.155[a]	<0.001
3~8 岁	295	3.12（2.50，4.05）		
9~14 岁	510	3.48（2.86，4.21）		
14~18 岁	119	3.50（3.00，4.12）		

注：[a] 表示 H 值；FIB= 纤维蛋白原。

表 2 不同 FIB 分组患儿 ISKDC 病理分级比较（例）

Table 2 Comparison of ISKDC pathologic grading in children with different FIB subgroups

组别	例数	Ⅱ a 型	Ⅱ b 型	Ⅲ a 型	Ⅲ b 型	Ⅳ型及以上
A 组	113	24	1	62	24	2
B 组	734	142	28	378	173	13
C 组	75	7	0	26	35	7
H 值	30.125					
P 值	<0.001					

2.2.2 FIB 与 HSPN 患儿肾小球系膜细胞增生率、新月体增生率的相关性：922 例 HSPN 患儿中有 911 例（98.9%）存在系膜细胞增生，655 例（71.04%）存在新月体增生。

不同 FIB 分组患儿系膜细胞增生率、新月体增生率比较，差异有统计学意义（P<0.05），见表 3。进一步行 Spearman 秩相关分析结果显示，FIB、FIB 分组均与系膜细胞增生率呈弱正相关性（r_s=0.092，P=0.005；r_s=0.096，P=0.003），与新月体增生率呈正相关性（r_s=0.132，P<0.001；r_s=0.83，P=0.012）。

2.2.3 FIB 与 HSPN 患儿急慢性肾小球病变的相关性分析：922 例 HSPN 患儿肾小球急性病变中急性病变 763 例（82.75%）、急慢性病变 97 例（10.52%）、慢性病变 62 例（6.73%）。

不同 FIB 分组患儿肾小球病变情况比较，差异有统计学意义（P=0.007），见表 4。Spearman 秩相关分析结果显示，Spearman 秩相关分析结果显示，HSPN 患儿 FIB 与肾小球病变的急慢性情况呈正相关（r_s=0.145，P<0.001）。

表 3 不同 FIB 分组患儿系膜细胞增生率、新月体增生率比较［M（P_{25}，P_{75}），%］

Table 3 Comparison of the rates of thylakoid hyperplasia and crescentic hyperplasia in children with different FIB subgroups

组别	例数	系膜细胞增生率	新月体增生率
A 组	113	30.0（18.5，49.0）	6.7（0，14.2）
B 组	734	32.0（20.0，51.0）	6.4（0，13.6）
C 组	75	50.0（22.0，68.0）	11.5（50.0，23.8）
Z 值		11.876	14.81
P 值		0.003	0.001

表 4 不同 FIB 分组患儿肾小球病变的急慢性情况比较（例）

Table 4 Comparison of the urgency and chronicity of glomerulopathy in children with different FIB subgroups

组别	例数	急性病变	急慢性病变	慢性病变
A 组	113	100	10	3
B 组	734	609	78	47
C 组	75	54	9	12
H 值	9.952			
P 值	0.007			

2.3 FIB 与肾损伤指标的关系

2.3.1 FIB 与肾损伤指标：有新月体形成 654 例（70.93%）、纤维性新月体 38 例（4.12%）、系膜增生分叶 361 例（39.15%）、内皮细胞增生 404 例（43.82%）、肾小球硬化 100 例（10.85%）、足细胞肥大 726 例（78.74%）、内皮细胞血栓形成 37 例（4.01%）、基底膜增厚 462 例（50.11%）、球囊增厚 469 例（50.87%）、球囊粘连 246 例（26.68%）、小管炎或再生 61 例（6.62%）、小管细胞颗粒变性 895 例（97.07%）、小管间质水肿 299 例（32.43%）、小管炎性细胞浸润 352 例（38.18%）、小管萎缩 137 例（14.86%）、小管间质纤维化 163 例（17.68%）、小管腔红细胞管型 360 例（39.05%）、小管腔蛋白管型 450 例（48.81%）、肾间质血管异常 33 例（3.58%）；另有球囊分层 2 例，球囊断裂 6 例，球囊外纤维化 7 例，小管上皮细胞扁平 11 例，小管上皮

细胞刷状缘脱落 10 例，小管扩张 6 例，小管基膜裸露 1 例，样本量过少，不予讨论。

是否出现系膜增生分叶、内皮细胞增生分叶、新月体、肾小球硬化、球囊粘连、小管炎或再生、小管细胞变性或坏死、小管间质水肿、小管炎性细胞浸润、小管萎缩、小管间质纤维化、小管腔红细胞管型、间质血管异常患儿 FIB 比较，差异有统计学意义（P<0.05）；是否出现纤维性新月体、足细胞、内皮细胞血栓、基底膜增厚、球囊增厚、小管腔蛋白管型患儿 FIB 比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 5。

2.3.2 FIB 与肾损伤指标的风险模型预测：绘制 FIB 对 HSPN 患儿新月体、系膜增生分叶、肾小球硬化、球囊粘连、小管炎或再生、小管细胞颗粒变性、小管间质水肿、小管炎性细胞浸润、小管萎缩、小管间质纤维化、小管腔红细胞管型、肾间质血管异常的 ROC 曲线，发现 FIB 对肾小球硬化的灵敏度最高（0.900），FIB 最佳截断值为 2.835 mg/L；FIB 对小管间质纤维化正向预测的 AUC=0.623，对小管细胞颗粒变性反向预测的 AUC=0.641，见图 1、表 4。

3 讨论

本研究中住院 HSPN 患儿 ISKDC 分级中未发现Ⅰ级（轻型）病理结果。肾脏穿刺作为一项侵入性试验，具有一定的风险性，经济代价较高，住院病房限制，故临床需经过评估权衡，均为有肾炎表现、急续确定治疗方案并征得家属及患儿同意的病例，肾穿患儿多为症状较重，通常用于诊断不明确或肾脏受累更严重的患儿，并非常规应用[9]。故本研究纳入病理分级指标在Ⅱ a~ Ⅴ

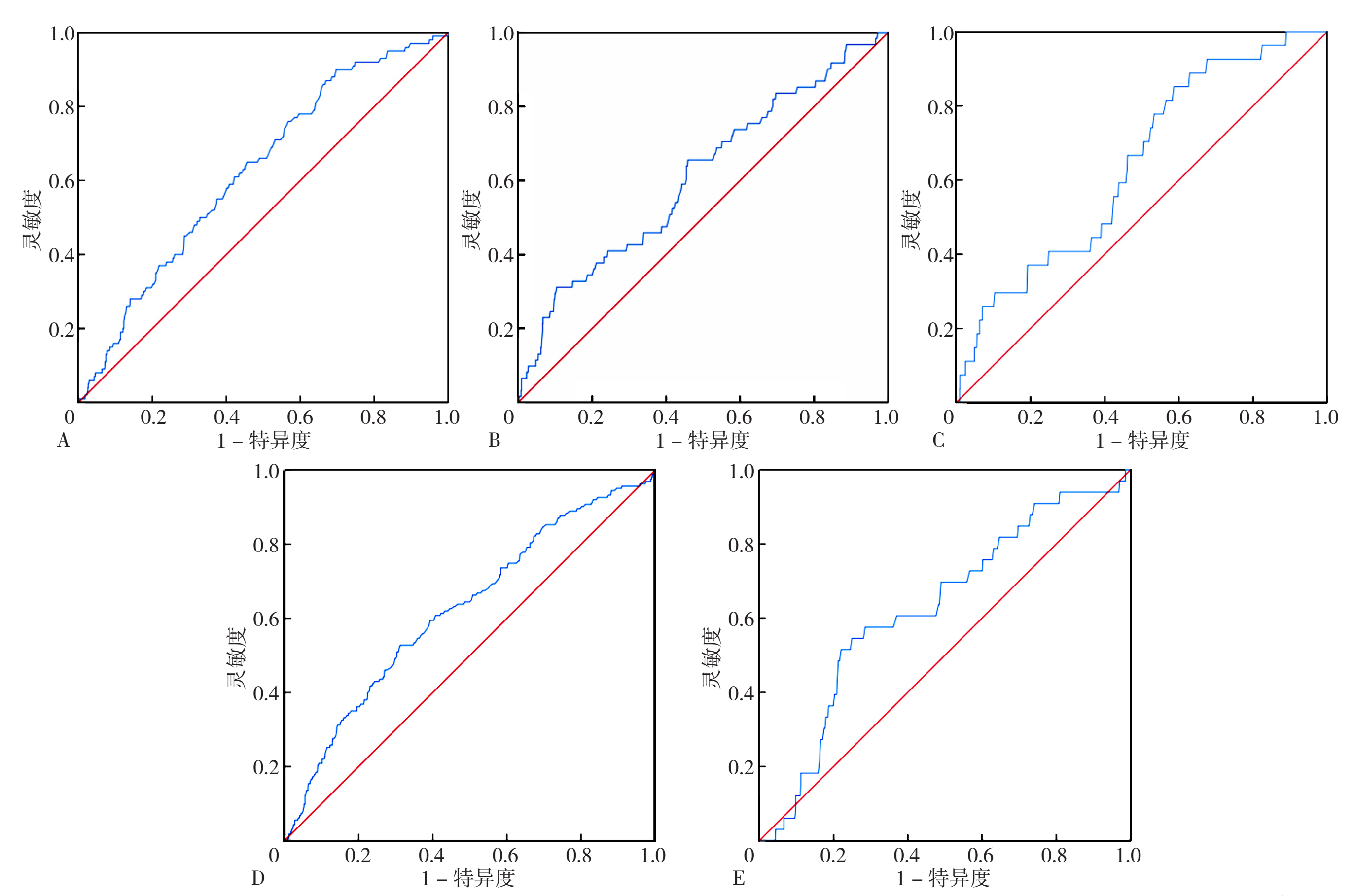
表 5 不同肾损伤微观指标患儿 FIB 水平比较［M（P_{25}，P_{75}），g/L］

Table 5 Comparison of FIB levels in children with different microscopic indicators of kidney injury

肾损伤微观指标	例数	FIB	Z 值	P 值	肾损伤微观指标	例数	FIB	Z 值	P 值
系膜增生分叶			−2.773	0.006	球囊外纤维化			−0.787	0.431
无	561	3.45（2.03，4.87）			无	915	3.36（1.95，4.77）		
有	361	3.25（1.81，4.69）			有	7	4.12（1.97，6.27）		
内皮细胞增生分叶			−2.187	0.029	小管炎或再生			−2.846	0.004
无	518	3.43（2.07，4.79）			无	861	3.34（1.94，4.74）		
有	404	3.28（1.82，4.72）			有	61	3.61（1.77，5.45）		
纤维性新月体			−1.145	0.252	小管细胞变性或坏死			−2.508	0.012
无	884	3.36（1.92，4.8）			无	27	3.59（1.79，5.39）		
有	38	3.64（2.20，5.08）			有	895	3.35（1.93，4.77）		
新月体			−2.305	0.021	小管间质水肿			−2.989	0.003
无	268	3.25（1.96，4.54）			无	623	3.30（1.98，4.62）		
有	654	3.40（1.91，4.89）			有	299	3.54（1.96，5.12）		
肾小球硬化			−4.088	<0.001	小管炎性细胞浸润			−2.510	0.012
无	822	3.32（1.88，4.74）			无	570	3.30（1.98，4.62）		
有	100	3.80（2.31，5.29）			有	352	3.52（1.94，5.08）		
足细胞			−1.403	0.161	小管萎缩			−3.204	0.001
无	196	3.29（1.95，4.63）			无	785	3.32（1.90，4.74）		
有	726	3.38（1.93，4.83）			有	137	3.69（2.16，5.22）		
内皮细胞血栓			−0.734	0.463	小管间质纤维化			−4.952	<0.001
无	885	3.38（1.98，4.78）			无	759	3.29（1.91，4.67）		
有	37	3.09（1.65，4.53）			有	163	3.86（2.19，5.53）		
基底膜增厚			−1.065	0.287	小管腔蛋白管型			−1.150	0.25
无	460	3.34（1.99，4.69）			无	472	3.36（1.98，4.72）		
有	462	3.40（1.89，4.91）			有	450	3.38（1.92，4.82）		
球囊增厚			−1.443	0.149	小管腔红细胞管型			−4.704	<0.001
无	453	3.32（1.98，4.66）			无	562	3.25（1.93，4.57）		
有	469	3.45（1.94，4.96）			有	360	3.59（2.05，5.13）		
球囊黏连			−1.988	0.047	间质血管异常			−2.478	0.013
无	676	3.32（1.96，4.68）			无	889	3.35（1.95，4.75）		
有	246	3.58（2.10，5.06）			有	33	4.25（2.82，5.68）		

级。

HSPN 的病因及发病机制尚不完全明确，既往报道或与血流变异常、细胞炎症反应、内皮细胞损伤、免疫功能失调、补体系统激活等因素相关[10]。导师丁樱教授在临床中发现 HSPN 患儿多有血液高凝状态的改变，以 FIB 的升高较为常见。FIB 是纤维蛋白的前体，通过将可溶性 FIB 转变成不溶性纤维蛋白，在凝血的最后阶段发挥作用。结合实验室检查结果进行分析，可知 HSPN 患儿 FIB 可随肾脏病理 ISKDC 分级的加重、患儿年龄的增长呈升高趋势，也与系膜细胞增生率和新



注：A~E 分别表示纤维蛋白原（FIB）预测肾小球硬化、肾小管炎或再生、肾小管细胞颗粒变性、肾小管间质纤维化、肾间质血管异常。

图 1 FIB 预测肾损伤情况的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of FIB prediction of renal injury

表 4 FIB 预测不同肾损伤情况的 AUC、灵敏度、特异度

Table 4 AUC，sensitivity，and specificity of reflective FIB for predicting different renal injury conditions

肾损伤指标	AUC	标准误	*P* 值	95%*CI*	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数
新月体	0.548	0.020	0.021	0.509~0.588	4.405	0.208	0.884	0.092
系膜增生分叶	0.554（取反值）	0.019	0.006	0.516~0.592	3.395	0.568	0.524	0.092
肾小球硬化	0.625	0.028	<0.001	0.570~0.680	2.835	0.9	0.303	0.203
球囊黏连	0.543	0.022	0.047	0.500~0.586	4.115	0.337	0.768	0.105
小管炎或再生	0.609	0.039	0.004	0.533~0.685	4.775	0.311	0.895	0.206
小管细胞颗粒变性	0.641（取反值）	0.050	0.012	0.544~0.739	3.125	0.413	0.852	0.265
小管间质水肿	0.561	0.021	0.003	0.520~0.602	4.145	0.341	0.788	0.129
小管炎性细胞浸润	0.549	0.020	0.012	0.510~0.588	4.145	0.327	0.791	0.118
小管萎缩	0.586	0.026	0.001	0.535~0.637	3.525	0.569	0.580	0.149
小管间质纤维化	0.623	0.024	<0.001	0.576~0.671	3.855	0.509	0.697	0.206
小管腔红细胞管型	0.592	0.019	<0.001	0.554~0.629	3.475	0.556	0.156	0.600
肾间质血管异常	0.627	0.048	0.013	0.532~0.722	4.115	0.545	0.750	0.295

注：AUC= 受试者工作特征曲线下面积。

月体增生率呈正相关。新月体是肾小球囊壁层上皮细胞（PEC）显著增生，堆积成层，在毛细血管丛周围形成的新月形小体。研究显示，PEC 覆盖在肾小囊（鲍曼囊）的内侧面，是导致新月体形成的重要因素[11]。血浆成分可能促进肾小球 PEC 增生，但只有 FIB 形成在不同研究中得到了一致性证[12]。血液随着 FIB 的升高而变为高凝状态，流入肾小球毛细血管时，在毛细血管袢出现损伤、断裂情况下，流入肾小囊刺激 PEC 增生和单核巨噬细胞浸润，进一步导致新月体的形成。

若肾小球系膜细胞增多，增生的系膜组织侵犯毛细血管，毛细血管壁增厚，管腔狭小，肾小球丛呈分叶状，可形成系膜增生分叶。血液的高凝状态也可导致肾小球的包曼囊与肾小球毛细血管袢间粘连，毛细血管受到牵拉，即球囊粘连。研究显示，FIB 升高易并发心血管疾病，进一步促进肾病患儿病情加重[13]。结合数据分析，FIB 的增加或可加重 HSPN 患儿球囊粘连风险。肾小球硬化是由肾小球毛细血管管腔狭窄和闭塞，固有细胞减少甚至消失，胶原纤维增加导致，是各种肾小球病变发展的一项不可逆性病理改变结局。研究显示沉积于肾小球的 FIB 免疫复合物同样可以反映 IgAN 肾脏病变轻重，反映肾脏病变的活动性和远期预后[14]。本研究结果显示，FIB 随着肾小球病变性质由活动性转为慢性而逐渐升高；肾小球病变转为慢性期后，各种不可逆病变如纤维性新月体、肾小球硬化等不可逆病变逐渐增多，可进一步论证 FIB 对 HSPN 患儿肾脏不可逆病变的评估功能。本研究结果还显示，FIB 对 HSPN 患儿肾小球硬化的灵敏度较高（0.900），其对发现肾小球硬化、及时防治有重要意义。

谢金金等[7]研究发现 FIB 水平与新月体形成、肾小管萎缩独立相关。结合数据分析，FIB 对 HSPN 患儿的肾小球（新月体形成、肾小球硬化、球囊粘连）和肾小管（小管炎或再生、小管细胞颗粒变性、小管间质水肿、小管炎性细胞浸润、小管萎缩、小管间质纤维化、小管腔红细胞管型生成、肾间质血管异常等）的病变均有独立相关意义。

肾脏内组织结构错综复杂，鲍曼囊内空间局限，高凝状态下血液、原尿过滤流动缓慢，可进一步加重肾小球内部病理变化。FIB 与肾单位微观病变之间相互关联，后者的病变也会加重血液高凝状态。血液在肾小球毛细血管中的再灌注通过管壁机械屏障和电荷屏障进行[9]，毛细血管的塌陷可导致血浆相关蛋白摄取时间的相对延迟。此观点可间接解释 FIB 与肾单位部分微观病变指标呈正相关性。结合 HSPN 病理变化主要是以 IgA 或 IgA 为主的免疫复合物沉积于肾小球系膜区，及毛细血管的系膜增生性肾小球肾炎，或考虑与影响免疫复合物沉积有关。结合 FIB 对肾单位各微观病变指标的最佳截断值在 2.83~4.78 g/L，均在 FIB 的正常参考范围内（2.38~4.98 g/L），可知 HSPN 的患儿在凝血检查中 FIB 即使在正常状态，也需多予活血化瘀药、抗凝药物物调理，以缓解肾脏病理向不可逆病变的进展，减少微观病变损伤。若早期干预，可以促进病灶消散、吸收，延缓病情进展；若不及时干预，随着病程的延长，可逐渐转变为纤维性新月体，从而发生肾小球硬化、球囊粘连、肾间质纤维化、小管萎缩等不可逆性病理改变[15]。

4　结论

综上可知，FIB 可作为一项能较好的辅助判断 HSPN 患儿肾脏病理分型并评估肾单位微观病变相关病变的实验室指标。临床医生也可通过监测未做肾活检患儿的 FIB 等凝血功能的状态，可及时调整其诊疗方案，指导用药，以减轻肾单位损伤，缓解肾脏病变向不可逆方向恶化。

作者贡献：高敏、丁樱提出主要研究目标，高敏负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文并进行统计学分析、绘制图表等；高敏、吴瑞红、代彦林进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；徐炎、韩姗姗、黄岩杰、杨晓青进行论文的修订；丁樱、任献青负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] DAVIN J C，COPPO R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children［J］. Nat Rev Nephrol，2014，10（10）：563-573. DOI：10.1038/nrneph.2014.126.

[2] 朱春华，黄松明 . 紫癜性肾炎诊治循证指南（2016）解读［J］. 中华儿科杂志，2017，55（9）：654-657. DOI：10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.005.

[3] JOHANSEN K L，CHERTOW G M，GILBERTSON D T，et al. US renal data system 2021 annual data report：epidemiology of kidney disease in the United States［J］. Am J Kidney Dis，2022，79（4 Suppl 1）：A8-A12. DOI：10.1053/j.ajkd.2022.02.001.

[4] 张宏文 . 儿童紫癜性肾炎的肾脏病理分型及个人建议［J］. 临床肾脏病杂志，2023，23（3）：242-245. DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2023.03.010.

[5] 江载芳，申昆玲，沈颖 . 诸福棠实用儿科学［M］.8 版 . 北京：人民卫生出版社，2015.

[6] 王芳，张迎辉 . 胱抑素 C、纤维蛋白原及 24h 尿蛋白定量与紫癜性肾炎患儿肾脏病理分级的相关性研究［J］. 中国当代儿科杂志，2016，18（3）：233-237. DOI：10.7499/j.issn.1008-8830.2016.03.009.

[7] 谢金金，肖贞，吴卫照，等 . 过敏性紫癜患儿凝血功能变化与肾损害的相关性研究［J］. 中国实用医药，2018，13（11）：129-130. DOI：10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.11.075.

[8] 黄松明 . 紫癜性肾炎诊治循证指南（2016）［J］. 中华儿科杂志，2017，5（9）：647-651.



[9] 任献国. 儿童肾病系统化诊疗手册[M]. 南京：江苏凤凰科学技术出版社，2021.
[10] 付佳琦. 单中心 15 年儿童紫癜性肾炎临床及病理分析[D]. 南昌：南昌大学，2022.
[11] OHSE T，PIPPIN J W，VAUGHAN M R，et al. Establishment of conditionally immortalized mouse glomerular parietal epithelial cells in culture[J]. J Am Soc Nephrol，2008，19（10）：1879-1890. DOI：10.1681/ASN.2007101087.
[12] AL HUSSAIN T，AL MANA H，HUSSEIN M H，et al. Podocyte and parietal epithelial cell interactions in health and disease[J]. Adv Anat Pathol，2017，24（1）：24-34. DOI：10.1097/PAP.0000000000000125.
[13] 张心钰，田风胜. 纤维蛋白原与糖尿病肾病相关性的研究进展[J]. 中国医药导报，2023，20（18）：61-64. DOI：10.20047/j.issn1673-7210.2023.18.13.
[14] YANG W G，ZHU R，ZHENG J N，et al. Glomerular deposition of fibrinogen predicts good prognosis of IgA nephropathy：a single-center cohort study[J]. Int Urol Nephrol，2023，55（7）：1857-1864. DOI：10.1007/s11255-023-03501-8.
[15] HENNIES I，GIMPEL C，GELLERMANN J，et al. Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing[J]. Pediatr Nephrol，2018，33（2）：277-286. DOI：10.1007/s00467-017-3794-1.

（收稿日期：2023-10-11；修回日期：2024-01-30）
（本文编辑：毛亚敏）